

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-285217

(43)Date of publication of application : 02.11.1993

(51)Int.Cl.

A61L 33/00

A61M 25/00

A61M 31/00

(21)Application number : 04-116992

(71)Applicant : UNITIKA LTD

(22)Date of filing : 08.04.1992

(72)Inventor : YABUSHITA YASUKI  
TAKATSUKA MUNEHIRO  
KOYAMA MASANAO  
SAKAI SHINICHI

## (54) ANTI-INFECTION CATHETER

## (57)Abstract:

PURPOSE: To provide an intracorporeal self-retaining catheter which is not affected by pathogenic organisms over a long period of time immediately after retaining and does not cause inflammation through stimuli by fixing a cell adhesive protein to a preset position of the body retained portion of the medical catheter using a reagent having at least two reactive functional groups.

CONSTITUTION: A cell adhesive protein is fixed using a reagent to a preset position of the body retained portion of a medical catheter which is retained in the body of a patient, the reagent having at least two reactive functional groups. As the reagent having at least two reactive functional groups, e.g. a polyaldehyde, a polyisocyanate, an acid chloride or the like are employed, and as the cell adhesive protein e.g. fibrinogen, fibrin, fibronectin, von Bill Brand factor, vitronectin, collagen, laminin, gellatine or the like are employed. Thereby cells within subcutaneous tissue promptly adhere to the cell adhesive protein fixed layer and invasion of pathogenic organisms through the wall surface of the catheter can be prevented.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 04.02.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 19.12.2000

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-285217

(43)公開日 平成5年(1993)11月2日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 L 33/00		Z 7180-4C		
A 6 1 M 25/00	3 0 2	7831-4C		
31/00		8718-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 4 頁)

(21)出願番号	特願平4-116992	(71)出願人	000004503 ユニチカ株式会社 兵庫県尼崎市東本町1丁目50番地
(22)出願日	平成4年(1992)4月8日	(72)発明者	藪下 安紀 京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株式会社中央研究所内
		(72)発明者	高塚 旨寛 京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株式会社中央研究所内
		(72)発明者	小山 正直 京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株式会社中央研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗感染性カテーテル

(57)【要約】

【構成】 患者の体内に留置される医療用カテーテルの体内留置部分の予め設定した位置に、反応性官能基を少なくとも2個有する試薬を用いて細胞接着性蛋白質を固定化させたことを特徴とする抗感染性カテーテル。

【効果】 本発明のカテーテルは、周囲の組織を刺激することなく挿入直後から長期にわたって病原体の侵入を防ぐ効果を有し、殺菌剤を用いた場合のような刺激による炎症を起こすこともなく、さらに体内に容易に挿入することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 患者の体内に留置される医療用カテーテルの体内留置部分の予め設定した位置に、反応性官能基を少なくとも2個有する試薬を用いて細胞接着性蛋白質を固定化させたことを特徴とする抗感染性カテーテル。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は抗感染性カテーテルに関するものであり、さらに詳しくは、細胞接着性蛋白質を固定化した抗感染性カテーテルに関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】 カテーテルを長期にわたって体内に留置する場合には、カテーテルを経路として病原体が侵入することが多い。特に血管留置カテーテルにおいては、侵入した病原体は全身にまわることになり大変危険である。従来、カテーテルの使用に伴う病原体の感染防止には、①カテーテルの基材中に殺菌剤を含有させたカテーテル、②表面に殺菌剤を含む樹脂をコーティングしたカテーテルが知られており、また、③体内に埋設される部分にカフを取付けることにより、周囲の組織がカフ内に発達し、病原体に対する障壁を形成することによる方法が提案されている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、殺菌剤を用いるカテーテルは、殺菌剤と生体との接触面において、周囲の組織が殺菌剤の刺激を受けて炎症を起こし、かえって感染を起こしやすくなることがあった。また、カフを取付ける方法においては、組織がカフ内に発達してくるまでの間は効果がなく、しかもカテーテルを挿入する際にカフの配設部位を形成しなければならないという繁雑さがあった。本発明は、体内留置カテーテルにおいて、留置直後から長期にわたって病原体の感染を受けず、かつ、殺菌剤を用いた場合のような刺激による炎症も起こさない体内留置カテーテルを提供することを目的とする。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、かかる現況に鑑み鋭意検討の結果、細胞接着性蛋白質を固定化したカテーテルが、周囲の組織を刺激することなく挿入直後から長期にわたって病原体の侵入を防ぐ効果を有し、さらに体内に容易に挿入することができることを見出し、本発明に到達した。すなわち本発明は、患者の体内に留置される医療用カテーテルの体内留置部分の予め設定した位置に、反応性官能基を少なくとも2個有する試薬を用いて細胞接着性蛋白質を固定化させたことを特徴とする抗感染性カテーテルを要旨とするものである。

【0005】 以下、本発明を詳細に説明する。本発明における医療用カテーテルは、例えば、ポリスチレン、ポリアミド、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、シリコーン樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリメタクリル

酸エステル、ポリアクリロニトリル、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリブタジエン等の合成高分子あるいは天然ゴム等の天然高分子等からなるチューブであって、体液の排出、体液の循環、輸液や灌流液の注入あるいは排出または検査等のために体内に挿入されるものである。

【0006】 本発明において用いられる反応性官能基を少なくとも2個有する試薬としては、例えば、グルタルアルデヒド、テレフタルアルデヒド、イソフタルアルデヒド、ジアルデヒドでんぶん等のポリアルデヒド、ヘキサメチレンジイソシアナート、トリレンジイソシアナート、キシリレンジイソシアナート、フェニレンジイソシアナート、アニリン-ホルムアルデヒド等のポリイソシアナート、塩化アジボイル、塩化イソフタロイル、塩化テレフタロイル、塩化シアヌル等の酸塩化物、ヘキサメチレンチオイソシアナート等のポリチオシアナート、N、N'-エチレンビスヨードアセトアミド、N、N'-ヘキサメチレンビスヨードアセトアミド等のN、N'-ポリメチレンビスヨードアセトアミド、テトラメチレングリコールのジグリシジルエーテル、ジエチレングリコールのジグリシジルエーテル等のポリエポキシド、無水マレイン酸-メチルビニルエーテル共重合体、無水マレイン酸-エチレン共重合体、無水マレイン酸-スチレン共重合体等のポリカルボン酸無水物、N、N'-エチレンビスマレイミド等のビスマレイミド、N、N'-メチレンビス(メタ)アクリルアミド、N、N'-ヘキサメチレンビス(メタ)アクリルアミド、N、N',N"-トリアクリロイルヘキサヒドロトリアジン等のポリ(メタ)アクリロイル化合物等があげられる。

【0007】 本発明における細胞接着性蛋白質としては、例えば、フィブリノーゲン、フィブリン、フィブロネクチン、フォンビルブランド因子、ビトロネクチン、コラーゲン、ラミニン、ゼラチン等があげられる。

【0008】 本発明における細胞接着性蛋白質の固定化方法としては、カテーテルに直接反応性官能基を少なくとも2個有する試薬を作用させて、蛋白質を固定化する方法あるいは、適宜形状の高分子に、あらかじめ反応性官能基を少なくとも2個有する試薬を用いて蛋白質を固定化したものをカテーテル外表面に接着剤等を用いて固着させる方法等があげられる。

【0009】 ここで用いる高分子の形状にはフィルム、シート、不織布、スポンジ、チューブ等があげられる。高分子の材料は、反応性官能基を少なくとも2個有する試薬と反応が可能であればいかなる高分子であってもよい。また、これらの高分子は反応性官能基を少なくとも2個有する試薬との反応を可能にするために、アミノ基、カルボキシル基等を導入する前処理を行ってもよい。

【0010】 接着性蛋白質の固定化部位の形成位置としては、カテーテルの皮下に留置された部分であれば任意

の位置でよい。好ましくは、皮膚表面に近い皮下組織内の位置で血管内に入らない位置がよい。

【0011】接着性蛋白質の固定化部の長さの範囲としては、5～50mmが好ましく、あらかじめ接着性蛋白質を固定化した高分子を接着して用いる際は、カテーテル外周上に厚さ0.1～10mm、巾5～50mmの円筒形になるように接着するのが好ましいが、カテーテルの留置部位、カテーテルの径および長さによって適時選択すれば良い。

【0012】

【作用】本発明において、カテーテルに細胞接着性蛋白質固定化層を形成し、体内に留置すると、この層に皮下組織中の細胞がすみやかに接着し、カテーテルと挿入部皮膚面との隙間がなくなるので、病原体がカテーテルの壁面を伝って体内に侵入するのを防ぐことができる。

【0013】

【実施例】次に、本発明を実施例によって具体的に説明する。

#### 実施例1

エチレン-酢酸ビニル共重合体からなる縦100mm、横100mm、厚さ0.3mmのシートについて以下の(1)～

(4)の処理を順に行ないフィブロネクチン固定化シートを得た。

(1) 15wt%の水酸化ナトリウム水溶液に50℃で2時間浸漬し、ケン化を行ない、精製水で充分洗浄した。

(2) アミノアセタール2vol%、1N塩酸50vol%を含有する水溶液で58℃で6時間処理を行ない表面にアミノ基を導入させた後、精製水で充分洗浄した。

(3) 4%無水マレイン酸-メチルビニルエーテル共重合体のアセトン溶液に室温で1時間浸漬し、表面に酸無水物基を導入した後、アセトンで充分洗浄し、減圧乾燥した。

(4) フィブロネクチンをリン酸緩衝液(pH5)に10μg/mlになるように溶解した液に、シートを室温で24時間浸漬した後、精製水で洗浄し、減圧乾燥して、フィブロネクチンを固定化した。

【0014】得られたシートを直径15mmに切り取り、24孔マルチウェルに入れ、その上で牛繊維芽細胞を1×10<sup>4</sup>個播種し、2時間培養を行い、細胞の接着性を試験した。

【0015】なお、比較のために上記(4)においてフィブロネクチンの代わりにウシ血清アルブミンを用い、アルブミン固定化シートを得た(比較例1)。

【0016】その結果、フィブロネクチン固定化シートは、細胞が接着しているのに対し、アルブミン固定化シート上には、細胞が接着しなかった。

【0017】上記で得たフィブロネクチン固定化シートを20mm幅に切り取り、ポリウレタン製のカテーテル(外径2mm、長さ30cm)の先端より20cmの所にシアノアクリレート系接着剤を用いてカテーテルに厚さ2mmになるま

で巻き付けるようにして接着し、接着性蛋白質固定化層を有するカテーテルを得た。

【0018】このカテーテルを体重約2.5kgのウサギの背中を刈った後の皮膚組織内に先端より23cmの長さを留置し、カテーテルの挿入口にスタフィロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)、スタフィロコッカス・エピデミディス(*Staphylococcus epidermidis*)、カンディダ・アルビカンズ(*Candida albicans*)の菌液(1×10<sup>6</sup>個/ml)を各々1ml含んだ脱脂綿を置き、上部をテープで包み、放置した。10日後、皮膚を切開してカテーテルを取り出し、先端から2cm間隔で切断し、その切断片を界面活性剤を1%含む生理食塩水で洗浄した液をそれぞれブレンハートインヒュージョン寒天平板(BBL社製)の上に加え培養した。

【0019】なお、比較のため、蛋白質を固定化していないエチレン-酢酸ビニル共重合体シートを接着したポリウレタン製カテーテルを用いて同様に実験した(比較例2)。

【0020】その結果、実施例1で得られたカテーテルにおいては、蛋白質が固定化された位置より先端側のカテーテル断片を洗浄した液の寒天培地からはコロニーは検出されなかったが、蛋白質が固定化された位置より外側のカテーテル断片を洗浄した寒天平板からは各断片につき平均1.7×10<sup>4</sup>個のコロニーが検出された。また、実施例2で得られたカテーテルにおいては、ウサギの組織内に留置したカテーテル全ての断片の洗浄液から菌が検出され、カテーテル先端部でも60個のコロニーが検出された。このことから、本発明のカテーテルは長期にわたって体内に留置しても病原体の感染を受けないことが明らかである。

#### 【0021】実施例2

ポリウレタン製カテーテル(外径2.0mm、長さ50cm)について以下の(1)～(3)の処理をこの順に行い、カテーテル先端から35～40cmの部分にコラーゲンを固定化したカテーテルを得た。

(1) カテーテルを80℃の熱水中に6時間浸漬した後、精製水で洗浄した。

(2) カテーテルを4%無水マレイン酸-メチルビニルエーテル共重合体のアセトン溶液に室温で1時間浸漬した後、アセトンで充分洗浄し、減圧乾燥した。

(3) コラーゲンをリン酸緩衝液(pH5)に100μg/mlになるように溶解した液に、カテーテルを先端から37.5cmのところでU字型に曲げ、U字型の底部から2.5cmの部分にコラーゲン溶液中に室温で24時間浸漬した。精製水で洗浄後、精製水中にカテーテル全体を24時間浸漬し、未反応の酸無水物基を加水分解した。カテーテルを精製水で洗浄した後、減圧乾燥した。

#### 【0022】実施例3

縦100mm、横50mm、厚さ0.2mmのキチンの不織布を10wt%の水酸化ナトリウム溶液に浸漬し、室温で2時間攪拌

して脱アセチル化を行った後水で充分洗浄した。この不織布を4 wt%マレイン酸-メチルビニルエーテル共重合体のアセトン溶液に室温で1時間浸漬して表面に酸無水物基を導入した。ついでコラーゲンをリン酸緩衝液(pH 5)に10 $\mu$ g/mlになるように溶解した液に室温で24時間浸漬し、コラーゲン固定化キチン不織布を得た。この不織布を巾20mmにカットし、ポリウレタン製のカテーテル(外径2mm, 長さ30cm)の先端より20cmの所にシアノアクリレート系接着剤を用いてカテーテルを巻きつけるようにして厚さ2mmになるまで巻きつけて接着し、接着性蛋白質固定化層を有するカテーテルを得た。

#### 【0023】実施例4

実施例1において縦100mm, 横100mm, 厚さ0.3mmのエ

\* チレン-酢酸ビニルからなるシートの代わりに、外径4.0mm, 内径2.2mm, 長さ300mmのチューブを用いて、フィブロネクチン固定化チューブを得た。このチューブを長さ30mmに切り取り、ポリウレタン製カテーテル(外径2mm, 長さ30cm)の先端から20cmの外周上にシアノアクリレート系接着剤を用いて接着し、接着性蛋白質固定化層を有するカテーテルを得た。

#### 【0024】

【発明の効果】本発明のカテーテルは、周囲の組織を刺激することなく挿入直後から長期にわたって病原体の侵入を防ぐ効果を有し、殺菌剤を用いた場合のような刺激による炎症を起こすこともなく、さらに体内に容易に挿入することができる。

---

フロントページの続き

(72)発明者 酒井 慎一

京都府宇治市宇治小桜23番地 ユニチカ株式会社中央研究所内